

Диабетическая нейропатия у детей и подростков: нерешенные проблемы и новые возможности

И.Л. Алимова

ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Diabetic neuropathy in children and adolescents: Unsolved problems and new opportunities

I.L. Alimova

Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia

Представлен анализ современной клинической практики и научных исследований по проблеме диабетической нейропатии у детей и подростков. Отражены сложности диагностики различных форм диабетической нейропатии. Дана характеристика распространенности периферической и кардиоваскулярной форм на основании собственных проведенных исследований. Предложены критерии диагностики гастроинтестинальной формы по результатам суточной pH-метрии. Выделены перспективы дальнейших исследований, касающиеся определения критериев постановки диагноза, разработки унифицированных подходов к трактовке результатов исследования, уточнения показаний и препаратов для лечения. Подчеркнуты преимущества использования в лечении сахарного диабета и его осложнений у детей и подростков базального аналога человеческого инсулина сверхдлительного действия — дегудек (Тресибя® Флекс Тач®, Ново Нордиск).

Ключевые слова: дети, подростки, сахарный диабет, нейропатия, диагностика, лечение.

The paper analyzes current clinical practice and researches dealing with diabetic neuropathy in children and adolescents. It shows the problems associated with the diagnosis of different types of diabetic neuropathy. The prevalence of its peripheral and cardiovascular types is characterized on the basis of the author's investigations. Diagnostic criteria for its gastrointestinal type are proposed according to 24-hour pH-metry readings. Prospects for further investigations dealing with determination of diagnostic criteria, elaboration of unified approaches to interpreting the results of an investigation, and specification of indications and drugs for treatment are identified.

Key words: children, adolescents, diabetes mellitus, neuropathy, diagnosis, treatment.

Медико-социальное значение сахарного диабета 1-го типа определяется ростом заболеваемости и развитием хронических диабетических осложнений, приводящих к инвалидизации в молодом возрасте и преждевременной смертности. Течение сахарного диабета и прогноз формирования осложнений во многом определяются качеством оказания медицинской помощи больным, которое в российском здравоохранении регламентировано порядками оказания медицинской помощи по профилю «детская эндокринология», стандартами и федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению сахарного диабета типа 1 у детей и подростков [1–4]. Однако до настоящего времени, несмотря на достижения и возможности современной медицины, создание системы диабетологической службы, разработку новых технологий лечения сахарного диабета, до конца не решены остаются вопросы эффективной профилактики

диабетических осложнений, предупреждения инвалидизации и сохранения высокого качества жизни больных диабетом.

Формирование осложнений сахарного диабета начинается в детском возрасте. Диабетическая нейропатия, представляющая собой комплекс клинических и субклинических синдромов, характеризующихся поражением периферических и/или автономных нервных волокон, является наиболее частым осложнением. К самым распространенным формам диабетической нейропатии относится хроническая сенсомоторная (дистальная) полинейропатия, на которую приходится более половины всех случаев специфических осложнений сахарного диабета 1 типа у детей и подростков с вариабельностью показателей в диапазоне 4–30% [5–9]. Сведения о частоте диабетической автономной нейропатии у детей немногочисленны и также противоречивы; A. Verrotti и соавт., анализируя данные эпидемиологических исследований, приводят цифры от 25 до 75% для разных клинических форм [7, 10, 11]. Неоднозначность подобных противоречивых сведений о распространенности данного осложнения зависит от когорты обследованных, а также является следствием разных подходов к диагностике и трактовке результатов инструментальных методов исследования.

Скрининг диабетической нейропатии. С клинической точки зрения важным является выделение

© Алимова И.Л., 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 3:114–123

DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–3–114–123

Адрес для корреспонденции: Алимова Ирина Леонидовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии с курсом неонатологии факультета дополнительного профессионального образования Смоленского государственного медицинского университета, гл. детский специалист-эксперт эндокринолог Департамента Смоленской области по здравоохранению. 214019 Смоленск, ул. Крупской, д.28

среди больных группы риска по формированию диабетической нейропатии и проведение диагностических и превентивных мероприятий в данной когорте пациентов. У детей и подростков четкие рекомендации по выделению пациентов в группу риска отсутствуют. В отечественных директивных документах начало скрининга данного диабетического осложнения либо не определено, либо рекомендуется при наличии специфических нейропатических жалоб [4, 12]. В международных согласительных документах также не существует единой точки зрения на данный вопрос, например, согласно рекомендациям американской диабетической ассоциации, скрининг проводится при достижении пубертата или у детей старше 10 лет (раньше) при длительности сахарного диабета более 5 лет [8, 13, 14]. При этом наибольшую группу риска составляют пациенты с длительной декомпенсацией углеводного обмена и наличием других микрососудистых осложнений (ретинопатия, нефропатия).

Следует заметить, несмотря на многочисленные достижения и успехи в лечении сахарного диабета 1-го типа, уровень компенсации углеводного обмена среди большинства детей и подростков остается неудовлетворительным. По итогам проведенного в различных регионах России обследования целевой показатель гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), являющегося общепринятым критерием оценки компенсации сахарного диабета, имели менее половины детей с сахарным диабетом 1-го типа [5, 15]. По нашим данным, только 23,6% детей и 18,4% подростков имеют целевые значения уровня HbA_{1c} . Но даже при оптимальном значении HbA_{1c} у 80,5% детей и подростков, больных сахарным диабетом 1-го типа, диагностированы, по данным суточного мониторинга, колебания гликемии, не позволяющие считать компенсацию углеводного обмена оптимальной. При этом на сегодняшний день доказано, что именно вариабельность гликемии наряду с гипергликемией является одним из мощных стимуляторов оксидативного стресса, лежащего в основе развития микрососудистых осложнений.

Методы диагностики диабетической нейропатии.

К обязательным методам диагностики диабетической нейропатии относятся опрос и осмотр больного. Симптомы диабетической нейропатии (жжение, боли, покалывание, онемение, прострелы) могут быть оценены с использованием специальных опросников или шкал. Неврологическое обследование пациентов включает оценку различных видов чувствительности (болевой, тактильной, вибрационной, температурной, проприоцептивной), а также ахиллового и коленного рефлексов. С учетом вероятности изолированного поражения отдельных нервных волокон, ответственных за определенные виды чувствительности, осмотр пациента должен включать оценку всех вышеперечисленных видов чувствительности на обе-

их стопах. С целью получения наиболее объективной информации о состоянии крупных миелинизированных нервных волокон, в случаях атипичной симптоматики или в диагностически неясных ситуациях проводится электронейромиография (ЭНМГ), позволяющая выявить наиболее ранние, доклинические признаки поражения двигательных и чувствительных волокон нервов нижних конечностей. В стандартах медицинской помощи детям при сахарном диабете 1-го типа есть указание на использование игольчатой электромиографии с усредненной частотой представления 0,1 [2, 3]. Возможные проблемы применения данного метода исследования в детской практике могут быть связаны с возрастными ограничениями (старше 7 лет), относительно высокой стоимостью и трудоемкостью исследования, а также отсутствием унифицированных подходов к трактовке результатов исследования у детей разных возрастных групп. Согласно современным рекомендациям, минимум 2 неврологических нарушения (симптомы, нарушения по данным тестов, изменение скорости распространения возбуждения по нервному волокну) могут служить критерием для постановки диагноза диабетической нейропатии [16].

В нашем исследовании диагностика периферической диабетической нейропатии проводилась на основании жалоб пациента (шкала TSS – Total Symptoms Score, Общая шкала неврологических симптомов), данных неврологического осмотра (шкала NIS_{LL} – Neuropathy Impairment Score of lower limbs, Шкала выраженности нейропатии на нижних конечностях) [17]. Оценивались мышечная сила, коленный и ахиллов рефлексы, различные виды чувствительности (вибрационная чувствительность – при помощи градуированного U-образного камертона, тактильная – 10-граммового монофиламента Touch-Test, температурная – устройства Tip-Therm). Стимуляционная ЭНМГ проводилась на аппарате «Нейро-МВП». Сенсорное проведение изучали при стимуляции икроножного нерва (n. suralis sinister) на основании параметров потенциала действия и скорости распространения возбуждения, функциональное состояние двигательного нерва – при исследовании амплитуды М-ответа, скорости распространения возбуждения и резидуальной латентности на малоберцовом нерве (n. peroneus sinister). В качестве нормативных использовались параметры, рекомендованные фирмой-производителем. Обследование проводилось в период клинической компенсации заболевания при относительно стабильных показателях гликемии и длительности сахарного диабета более 1 года для исключения острой сенсорной и гипергликемической нейропатий.

Обследованы 129 пациентов в возрасте 6–17 лет (11 [8;16] лет), больных сахарным диабетом 1-го типа, в том числе 82 (64%) ребенка до 14 лет и 47 (36%) подростков (15–17 лет). Длительность заболевания составила от 1 года до 14 лет (5,5 [2,5;9,0] года).

Компенсация углеводного обмена по целевому уровню HbA_{1c} отмечалась у 28 (21,7%) пациентов. Жалобы, характерные для нейропатии, предъявляли 39 (30,2%) пациентов: на умеренные, редкие боли в ногах в вечернее и ночное время — 36 (27,9%), парестезии в ногах — 13 (10,1%), онемение и жжение — 12 (9,3%). При неврологическом осмотре у 35 (27,1%) больных отмечено снижение вибрационной чувствительности, у 32 (24,8%) — рефлексов на нижних конечностях, у 11 (8,5%) была нарушена температурная чувствительность, у 16 (12,4%) — болевая, у 4 (3,1%) — тактильная. Слабость мышц сгибателей стопы имел 1 пациент. ЭНМГ-исследование выявило снижение амплитуды моторного ответа у 43 (33,3%) пациентов и скорости распространения возбуждения — у 52 (40,3%). Снижение параметров потенциала действия сенсорного ответа отмечено у 20 (15,5%) больных, скорости распространения возбуждения — у 70 (54,3%).

По результатам проведенного комплексного обследования дистальная диабетическая нейропатия выявлена у 53 (41,1%) пациентов. При этом распространенность нейропатии по данным только клинического осмотра составила 27,1%. Данное осложнение статистически значимо чаще диагностировалось у подростков (53,2%, у детей — 34,1%) при длительности диабета более 5 лет (6,0 [4,5;9,0] лет) и худшей компенсации углеводного обмена (HbA_{1c} 10,2% [9,2;10,9]).

По тяжести проявлений диабетическая нейропатия классифицируется на несколько стадий: 1-я — бессимптомная (доклиническая), 2-я — симптоматическая (клиническая), 3-я — осложнений (диабетическая стопа, остеоартропатия). Согласно полученным нами данным, у детей и подростков преобладают доклинические и начальные клинические формы диабетической нейропатии. Первая стадия выявлена у 28 (21,7%) детей и подростков, не имевших жалоб при наличии ЭНМГ-нарушений и/или снижения преимущественно вибрационной чувствительности и рефлексов на нижних конечностях. При наличии изменений показателей ЭНМГ, объективной неврологической симптоматики жалобы предъявляли 25 (19,3%) пациентов, что соответствовало 2-й стадии нейропатии; 3-я стадия, приводящая к ограничению жизнедеятельности, среди обследованных пациентов не установлена.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили установить высокую распространенность диабетической полинейропатии у детей и подростков, преобладание доклинических форм, что не противоречит результатам исследований с подобным набором диагностических методов, включая исследование DCCT (Diabetes Control and Complications Trial, Контроль диабета и осложнения) [9,18].

Гораздо сложнее в клинической практике диагностировать диабетическую автономную нейропатию, которая является одним из серьезных осложнений сахарного диабета, и при этом часто остается

нераспознанной или неуточненной с точки зрения прогнозирования риска ранней летальности. Выделяют несколько форм диабетической автономной нейропатии. Среди них наиболее изученной является кардиоваскулярная форма, сопровождающаяся вегетативной дисрегуляцией сердечного ритма. У детей клинические проявления автономной нейропатии, как правило, отсутствуют. Для диагностики доклинических форм рекомендуются автономные неврологические тесты (пробы с глубоким дыханием, ортостатическая, Вальсальвы, оценка показателей variability сердечного ритма в покое и длительности интервала $Q-T$), однако интерпретация их затруднена в связи с отсутствием унифицированных подходов к трактовке результатов исследования.

На сегодняшний день установлена последовательность поражения автономной нервной системы при диабете: первоначальное нарушение парасимпатической, затем симпатической регуляции с формированием на далеко зашедших стадиях полной вегетативной блокады сердца, хотя в отношении хронологии нарушений единого мнения нет. В качестве критериев диагностики кардиоваскулярной нейропатии наиболее часто используются подходы, предложенные A. Vinik и D. Ziegler, заключающиеся в оценке 7 параметров variability сердечного ритма: показателей спектрального анализа (VLF — очень низкие волны, LF — низкочастотные волны, HF — высокочастотные волны) и результатов проб (с глубоким дыханием, 30/15, Вальсальвы, ортостатической) [19]. В других научных исследованиях предлагается использовать показатели частотного анализа (SDNN24 — стандартное отклонение всех нормальных синусовых R-R интервалов, RMSSD — среднеквадратичное отклонение различий между интервалами сцепления), длительность скорректированного интервала $Q-T$ [10]. Диагноз устанавливается при наличии отклонений от нормы в 2 или 3 из 5 или 7 изучаемых параметров. Интерпретация показателей variability сердечного ритма в ряде публикаций проводится в соответствии с различными рекомендациями, а в последние годы — согласно национальным российским рекомендациям по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике (2013) [20–22]. Результаты проб трактуются как диагностические при следующих условиях: проба с глубоким дыханием менее 1,17; проба Вальсальвы менее 1,35; проба 30:15 менее 1,2; ортостатическая проба — при снижении систолического артериального давления более 20 мм рт. ст., диастолического — более 10 мм рт. ст.

Для диагностики кардиоваскулярной нейропатии у пациентов с сахарным диабетом также применяется кардиоинтервалография. Данный метод в своей работе мы использовали для диагностики кардиоваскулярной нейропатии наряду с анализом результатов теста с глубоким дыханием, клиноортостатической

пробы, суточного мониторирования ЭКГ (SDNN, RMSSD) и артериального давления (вариабельность и степень ночного снижения артериального давления) [23]. Использование кардиоинтервалографии как одного из инструментов диагностики нарушений variability ритма сердца основывалось на базе данных, полученных проф. Л.В. Козловой при обследовании здоровых детей в возрасте от 3 до 15 лет (1994). При этом оценивался показатель ΔX , с (вариационный размах) — разница между максимальным и минимальным значением длительности интервалов R–R, отражающий уровень активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы. Диагностически значимым считалось снижение этого показателя более 2 стандартных отклонений по отношению к возрастной норме.

По результатам представленного выше обследования 129 детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа при проведении дыхательной пробы у 21 (16,3%) из них была выявлена разница между максимальным и минимальным числом сердечных сокращений менее 11 ударов в минуту. У 8 (6,2%) детей наблюдалось снижение в ортоположении систолического артериального давления на 20 и более мм рт.ст. Анализ данных кардиоинтервалографии у 23 (25,6%) обследованных больных выявил снижение variability сердечного ритма (ΔX). При исследовании суточного сердечного ритма у 30 (23,3%) пациентов циркадный индекс находился в диапазоне менее 1,24, что указывало на появление ригидности ритма сердца с нарушением его суточного профиля. Анализ временных показателей ритма сердца, отражающих функцию разброса (SDNN) и функцию концентрации ритма (RMSSD), выявил у этой категории больных снижение чувствительности синусового узла к парасимпатическим влияниям.

При анализе результатов суточного мониторирования артериального давления у 39 (30,2%) пациентов отсутствовали статистически значимые различия между показателями систолического и диастолического давления в дневные и ночные часы. Тридцать (19%) обследованных по степени ночного снижения систолического давления являлись non-dippers, а 23 (14%) — night-peakers. Суточная ритмика диастолического артериального давления практически полностью повторяла особенности систолического.

При сопоставлении результатов разных методов обследования признаки нарушения парасимпатической иннервации сердца по данным теста с вариацией числа сердечных сокращений при глубоком дыхании и кардиоинтервалографии были обнаружены у 21 (16,3%) пациента. В большинстве случаев выявлялись отклонения от нормы 2-х показателей инструментальных методов исследования (кардиоинтервалография, холтеровское мониторирование, суточное мониторирование артериального давления) с максимальной частотой встречаемости 27,1% (35 больных).

Подобные результаты получены и в других исследованиях, основанных на анализе variability ритма сердца.

Следует подчеркнуть выявленные положительные корреляционные связи кардиоваскулярной нейропатии с наличием периферической нейропатии ($r=+0,40$; $p<0,001$) и ее длительностью ($r=+0,39$; $p=0,001$), а также показателей кардиоинтервалографии (ΔX) с параметрами ЭНМГ (скоростью распространения моторной волны, $r=+0,30$; $p=0,016$) и холтеровского мониторирования (SDNN, $r=+0,55$, $p=0,021$). Проведенный анализ результатов исследования показал целесообразность (клиническую и экономическую) использования кардиоинтервалографического метода с применением компьютерных программ обработки данных для скрининг-диагностики кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии и отбора пациентов для дальнейшего проведения суточного мониторирования ЭКГ и артериального давления с целью подтверждающей диагностики.

Кроме того, в нашем исследовании было показано, что начальные стадии кардиоваскулярной нейропатии способствуют формированию диастолической дисфункции левого желудочка, которая была выявлена у 7 (20%) пациентов по данным эхокардиографии (значение показателя соотношения скоростей потоков в фазы раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка $< 1,0$). При анализе морфометрических показателей у больных с нарушенной диастолической функцией левого желудочка отмечались признаки гипертрофии миокарда на фоне повышения его диастолической ригидности: увеличение массы миокарда, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, уменьшение индекса конечного диастолического объема при наличии тенденции к увеличению размеров левого предсердия.

В настоящее время при развитии сахарного диабета 1-го типа в детском возрасте продолжительность жизни больных остается ниже среднепопуляционной. Основной причиной смерти (35,4%) взрослых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа являются сердечно-сосудистые осложнения [24]. С этих позиций разработка и внедрение методов раннего выявления сердечно-сосудистых осложнений приобретают первостепенное значение именно в детском возрасте, поскольку своевременная профилактическая терапия способна предотвратить прогрессирование патологического процесса и развитие тяжелых форм заболевания, приводящих к преждевременной смертности.

Следует признать, что поражение вегетативной нервной системы при сахарном диабете носит системный характер и не ограничивается изолированным повреждением вегетативных проводников, регулирующих сердечный ритм. Известно, что гастроинтестинальные симптомы встречаются у больных сахарным диабетом чаще, чем в общей популяции. Среди

них наиболее изученными являются нарушения эвакуации пищи из желудка в тонкую кишку (диабетический гастропарез). К методам исследования пищеварительной системы, косвенно подтверждающим наличие у больных сахарным диабетом моторно-эвакуаторных нарушений вследствие диабетической автономной нейропатии, относятся эндоскопический метод, ультразвуковая диагностика, рентгеноконтрастные методы исследования, электрогастроэнтерография и др., которые, однако, не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью. До сих пор «золотым стандартом» определения скорости опорожнения желудка остается скинтиграфия с пищей, в которую введен изотоп технеция-99. Необходимо отметить, что такой метод исследования доступен только в отдельных крупных специализированных научных центрах, так же как и методика исследования гастродуоденального транзита с использованием дыхательного теста с ^{13}C -каприловой кислотой.

В литературе имеются единичные сведения о применении этих методов исследования у детей. Так, моторно-эвакуаторная функция желудка, исследуемая с помощью изотопного дыхательного теста с ^{13}C -каприловой кислотой, была замедлена у 42% детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа, а выраженная задержка эвакуации (более 120 мин) наблюдалась в 11,1% случаев [25].

Сложность гастроинтестинальных функций определяется многоуровневой формой организации системы пищеварения, поэтому проявления автономной нейропатии могут иметь множество клинических форм. К ним, кроме нарушений гастродуоденальной проходимости, относятся нарушения глотания, гастроэзофагеальный рефлюкс, двигательные нарушения желчевыводящих путей, запоры, диарея, анальное недержание.

В своей работе мы изучали частоту встречаемости и клинико-функциональные особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у 52 подростков в возрасте 12–17 лет с сахарным диабетом 1-го типа, из которых у 14 была диагностирована кардиоваскулярная форма автономной нейропатии [26]. Обследование проводилось с использованием метода суточной рН-метрии (Гастроскан 24), «золотого стандарта» диагностики патологического гастроэзофагеального рефлюкса, широко применяемого в повседневной клинической практике и позволяющего не только зафиксировать рефлюкс, но и определить степень выраженности и влияние различных провоцирующих факторов на его возникновение.

В результате проведенного исследования установлены клинико-функциональные особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у подростков с сахарным диабетом 1-го типа. К ним относятся мало- или бессимптомный характер течения (изжога у 11,5% больных), высокая частота встречаемости (48,1%) патологических кислых гастроэзофагеаль-

ных рефлюксов выраженной интенсивности и сохранение патологической рефлюксной активности в ночной период (у 96% пациентов). При этом у больных с кардиоваскулярной формой автономной нейропатии частота встречаемости рефлюкс-эзофагита (42,8%) и патологического кислого гастроэзофагеального рефлюкса (78,5%), а также общее суточное количество кислых рефлюксов (преимущественно за счет ночного периода) были выше ($p < 0,05$), чем у подростков с сахарным диабетом без данного осложнения. По мере нарастания тяжести кардиоваскулярной нейропатии наблюдалось увеличение рефлюксной интенсивности, что показал корреляционный анализ, выявивший обратную взаимосвязь показателей, характеризующих парасимпатическую активность блуждающего нерва (ΔX) с рН-метрическими характеристиками кислого гастроэзофагеального рефлюкса (r с количеством рефлюксов в ночные часы = $-0,50$; $p = 0,002$).

Учитывая установленную другими авторами высокую степень корреляции между признаками двух форм диабетической автономной нейропатии (кардиоваскулярной и гастроинтестинальной), исследование проводили, в том числе, и с целью разработки критериев диагностики гастроинтестинальной формы диабетической автономной нейропатии по результатам суточной рН-метрии. Представленные результаты позволили рассматривать количество ночных кислых гастроэзофагеальных рефлюксов в качестве наиболее вероятного маркера гастроинтестинальной формы диабетической автономной нейропатии. С целью подтверждения данного предположения и выделения оптимального порогового значения количества рефлюксов был проведен анализ операционной характеристической (ROC) кривой количества кислых гастроэзофагеальных рефлюксов в ночной период. Из полученных данных следует, что количество кислых рефлюксов в ночной период является достоверным тестом, имеющим хорошую информативность ($\text{AUC} = 0,75$) для выявления моторных нарушений пищевода, ассоциированных с диабетической автономной нейропатией. Максимально точное пороговое значение соответствовало количеству патологических рефлюксов в ночной период больше 13 (чувствительность — 90,9%; специфичность — 64,2%). Данный показатель следует принимать во внимание у пациентов с верифицированным диагнозом кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии для решения вопроса о наличии других ее проявлений, тем более что развитие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у подавляющего большинства больных не сопровождалось типичными жалобами со стороны пищевода.

Таким образом, необходимость изучения проблем, связанных с диагностикой гастроинтестинальной формы диабетической автономной нейропатии, диктуется возрастающим числом больных сахарным

диабетом, имеющих как клинические, так и бессимптомные формы гастроинтестинальных расстройств. В свою очередь гастроэнтерологические нарушения негативно влияют на течение диабета и осложняют эффективное ведение больного с точки зрения достижения целевых значений гликемии.

Лечение диабетической нейропатии. На сегодняшний день основным патогенетически оправданным и клинически подтвержденным методом профилактики и лечения диабетической нейропатии является достижение и поддержание оптимального гликемического контроля с отсутствием высокой вариабельности гликемии.

В ранее упомянутом исследовании DCCT было показано, что качественный контроль гликемии более эффективен как профилактический, но не как лечебный метод диабетической нейропатии и при долгосрочных проявлениях нейропатии ее обратное развитие даже после достижения стойкой компенсации углеводного обмена сомнительно [9, 18]. При этом существующая теория «метаболической памяти» настраивает на необходимость «жесткого» гликемического контроля, начиная с самых ранних этапов заболевания. В связи с этим достижение максимальной компенсации углеводного обмена за счет совершенствования препаратов инсулина и методов инсулинотерапии является важным направлением лечения диабетических осложнений.

В настоящее время для детей и подростков, больных сахарным диабетом 1-го типа, препаратами первого ряда являются аналоги генно-инженерного инсулина человека, которые признаны всем мировым медицинским сообществом как лучшие, высокоэффективные и безопасные инсулиновые препараты. В России более 90% детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа получают комбинацию различных препаратов аналогов инсулина ультракороткого и длительного действия. В 2015 году в России было разрешено применение у детей с 1 года инсулина деглудек (Тресиба® ФлексТач®, Ново Нордиск) — базального аналога нового поколения сверхдлительного действия (длительность действия 42 ч.), зарегистрированного в 2013 г. для лечения взрослых с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, который в 2015 г. был включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения.

Ряд исследований показал что как гипергликемия, так и гипогликемия имеют неблагоприятные последствия, особенно у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа. Так, гипогликемия оказывает негативное влияние на когнитивное развитие детей младшего возраста, а эпизоды перенесенной ночной и тяжелой гипогликемии могут длительное время вызывать страх как у детей, так и у их родителей/опекунов, и могут служить значимым препятствием на пути оптимизации инсулинотерапии, а также снижать приверженность проводимой терапии. В свою

очередь, недостаточная доза инсулина, а также неправильная техника инъекции инсулина, особенно у детей с высоким риском развития гипергликемии с кетозом, может спровоцировать развитие этого состояния и его прогрессирование до диабетического кетоацидоза. Также в группу повышенного риска развития гипергликемии с кетозом входят дети, которые ограничивают или пропускают инъекции инсулина. Поэтому использование препаратов базального инсулина с большей продолжительностью и минимальной вариабельностью действия, а значит и наименьшим риском гипогликемий, позволяющих достичь более строгого контроля гликемии, представляется очень перспективным.

Сравнительное исследование фармакокинетики инсулинов деглудек и гларгин у детей и подростков продемонстрировало сохранение всех преимуществ инсулина деглудек, характерных для взрослых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа [27].

По данным рандомизированного контролируемого исследования с дизайном «лечение до достижения цели» у пациентов в возрасте от 1 до 17 лет с сахарным диабетом 1-го типа было показано, что при однократном введении в течение суток инсулин деглудек в комбинации с болюсным инсулином ультракороткого действия (аспарт) обеспечивает эффективное достижение целей гликемического контроля, демонстрирует стабильность сахароснижающего действия, имеет сопоставимый высокий уровень безопасности и при этом реже вызывает гипергликемию с кетозом [28].

Учитывая длительный период полувыведения (25 ч), инсулин деглудек может предупреждать развитие феномена «утренней зари» (Dawn phenomenon), который более часто встречается у подростков. А так как утренней гипергликемии в ряде случаев может предшествовать ночная гипогликемия, деглудек, обладающий минимальной вариабельностью действия и наименьшим риском гипогликемий среди зарегистрированных базальных инсулинов, и в этом случае будет иметь преимущества.

Кроме того, хотя традиционно назначаемые базальные аналоги инсулина — гларгин и детемир — обеспечивают необходимый уровень инсулина в крови в течение 24 ч. при введении один или при необходимости два раза в день, но для обеспечения более стабильного профиля действия их необходимо вводить в одно и в то же время каждый день. В клинических исследованиях у взрослых с сахарным диабетом 1-го типа инсулин деглудек продемонстрировал одинаково высокую эффективность в отношении улучшения и поддержания гликемического контроля без увеличения риска гипогликемий как при фиксированном, так и при гибком режиме введения. Учитывая изменчивый образ жизни, физической активности и питания у детей и особенно у подростков, возможность изменения времени введения инсулина деглудек позволяет максимально адаптировать режим

Один раз в сутки
ТРЕСИБА®
СВЕРХДЛИТЕЛЬНОЕ
ДЕЙСТВИЕ^{3,4}

ОДОБРЕНО
для ПОДРОСТКОВ
и ДЕТЕЙ с 1 ГОДА^{3,5}

Представляем инсулин Тресибан®

СНИЖЕНИЕ HbA_{1c} ПОД КОНТРОЛЕМ

- Успешное снижение HbA_{1c}^{1,2}
- Меньший риск ночных гипогликемий в сравнении с инсулином гларгин^{1,2*}
- Возможность введения в гибком режиме – 1 раз в сутки^{3*}

*Сравнительное исследование с инсулином гларгин и исследование возможности введения в гибком режиме у пациентов до 18 лет не проводились

Ссылки: 1. Rodbard HW, et al, on behalf of the BEGIN Once Long Trial Investigators. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naïve subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. DIABETIC Medicine 2013;30(11):1298–304. 2. Rode BW, et al, on behalf of the BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. DIABETIC Medicine 2013;30(11):1293–297. 3. Инструкция по применению Тресибан® Флекстач®, www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx. 4. Jonassen I, et al. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. Pharmaceutical Research, 2012;29(8):2104–2114. 5. Thalange N, et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatric Diabetes 2015. doi: 10.1111/pedi.12263.

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Тресибан® Флекстач®. Регистрационный номер: ЛП-002234. Торговое название: Тресибан® Флекстач® МНН или группировочное название: инсулин деглудек. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство, аналог инсулина длительного действия. Код АТХ: А10АЕ06. Фармакологические свойства: препарат Тресибан® Флекстач® – аналог человеческого инсулина сверхдлительного действия, производимый методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*. Продолжительность действия препарата Тресибан® Флекстач® составляет более 42 часов в пределах терапевтического диапазона доз. Равновесная концентрация препарата в плазме крови достигается через 2–3 дня после введения препарата. **Показания к применению:** сахарный диабет у взрослых, подростков и детей старше 1 года. **Противопоказания:** повышенная индивидуальная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных компонентов препарата. Период беременности и грудного вскармливания (клинический опыт применения препарата у женщин во время беременности и грудного вскармливания отсутствует). Детский возраст до 1 года, т.к. клинические исследования у детей младше 1 года не проводились. **Применение в период беременности и грудного вскармливания.** Беременность: применение препарата Тресибан® Флекстач® в период беременности противопоказано, так как клинический опыт его применения во время беременности отсутствует. Период грудного вскармливания: применение препарата Тресибан® Флекстач® в период грудного вскармливания противопоказано, так как клинический опыт его применения у кормящих женщин отсутствует. **Способ применения и дозы:** препарат Тресибан® Флекстач® представляет собой аналог инсулина сверхдлительного действия. Препарат вводится подкожно 1 раз в день в любое время суток, но предпочтительнее вводить препарат в одно и то же время каждый день. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа препарат Тресибан® Флекстач® может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с ППП, агонистами рецепторов ГПП-1 или с базальным инсулином. Пациентам с сахарным диабетом 1 типа назначают препарат Тресибан® Флекстач® в сочетании с инсулином короткого/ультракороткого действия, для покрытия потребности в прандиальном инсулине. Доза препарата Тресибан® Флекстач® должна определяться индивидуально в соответствии с потребностями пациента. Для оптимизации контроля гликемии рекомендуется проводить коррекцию дозы препарата на основании показателей глюкозы плазмы крови натощак. Как и при применении любых препаратов инсулина, коррекция дозы препарата Тресибан® Флекстач® может быть также необходима при изменении физической активности пациента, изменении его обычной диеты или при сопутствующем заболевании. **Способ применения:** препарат Тресибан® Флекстач® предназначен только для подкожного введения. Препарат Тресибан® Флекстач® нельзя вводить внутривенно, так как это может привести к развитию тяжелой гипогликемии. Препарат Тресибан® Флекстач® нельзя вводить внутримышечно, так как в этом

случае всасывание препарата изменяется. Препарат Тресибан® Флекстач® нельзя использовать в инсулиновых насосах. Препарат Тресибан® Флекстач® вводится подкожно в область бедра, передней брюшной стенки или в область плеча. Следует постоянно менять места инъекций в пределах одной и той же анатомической области, чтобы уменьшить риск развития липодистрофии. Препарат Тресибан® Флекстач® представляет собой предварительно заполненную шприц-ручку, разработанную для использования с одноразовыми инъекционными иглами НовоФайн® или НовоТвист®. **Побочное действие:** наиболее частым побочным эффектом, о котором сообщалось во время лечения инсулином деглудек, является гипогликемия. Перерозировка гипогликемии может развиваться постепенно, если была введена слишком высокая, по сравнению с потребностью пациента, доза препарата. Легкую гипогликемию пациент может устранить сам, приняв внутрь глюкозу или сахаросодержащие продукты. В случае тяжелой гипогликемии, когда пациент находится без сознания, ему следует ввести глюкозу внутримышечно или подкожно, либо внутривенно раствор декстрозы. Также необходимо внутривенно вводить декстрозу в случае, если через 10–15 минут после введения глюкозы пациент не приходит в сознание. **Несовместимость:** некоторые лекарственные вещества при добавлении к препарату Тресибан® Флекстач® могут вызвать его разрушение. Препарат Тресибан® Флекстач® нельзя добавлять к инфузионным растворам. Нельзя смешивать препарат Тресибан® Флекстач® с другими лекарственными препаратами. **Одновременное применение препаратов группы тиазолидинидона и препаратов инсулина.** Сообщалось о случаях развития хронической сердечной недостаточности при лечении пациентов тиазолидинидонами в комбинации с препаратами инсулина, особенно при наличии у таких пациентов факторов риска развития хронической сердечной недостаточности. Следует учитывать данный факт при назначении пациентам комбинированной терапии тиазолидинидонами и препаратом Тресибан® Флекстач®. При назначении такой комбинированной терапии необходимо проводить медицинские обследования пациентов на предмет выявления у них признаков и симптомов хронической сердечной недостаточности, увеличения массы тела и наличия периферических отеков. В случае ухудшения у пациентов симптоматики сердечной недостаточности, лечение тиазолидинидонами необходимо прекратить. **Форма выпуска:** раствор для подкожного введения 100 ЕД/мл в предварительно заполненных шприц-ручках Флекстач® 5х3 мл в картонной пачке. **Срок годности:** 30 месяцев. Не использовать по истечении срока годности. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Производитель и владелец регистрационного удостоверения:** Ново Нордиск А/С, Ново Алле, DK-2880 Батгсаверд, Дания, www.novonordisk.com. **Претензии потребителей направлять по адресу:** ООО «Ново Нордиск», 119330, Москва, Ломоносовский проспект, 38, офис 11, тел. (495) 956-11-32, факс: (495) 956-50-13, www.novonordisk.ru. **Для более полной информации см. инструкцию по медицинскому применению.**

ООО «Ново Нордиск», Россия, 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, оф. 11

Тел.: +7 (495) 956-11-32, факс: +7 (495) 956-50-13; www.novonordisk.ru • www.novonordisk.com

жить,
побеждая
диабет™



Победа над диабетом — главная цель компании Ново Нордиск, определяющая всю ее деятельность: создание инновационных методов лечения, неуклонную приверженность принципам социальной ответственности и этики ведения бизнеса.



ТРЕСИБА®
инсулин деглудек (генно-инженерный) для подкожного введения

RU.TRE.02.02.2016

Только для специалистов здравоохранения

многократных инъекций к постоянно изменяющимся в этом возрасте индивидуальным потребностям и может иметь дополнительные преимущества для достижения более строгого контроля у детей с сахарным диабетом 1-го типа, а также способствует повышению удовлетворенности лечением и приверженности назначенной терапии, по сравнению с традиционно используемыми базальными аналогами инсулина.

Что касается дополнительного медикаментозного лечения, то результаты проведенных клинических исследований ряда препаратов (вазоактивные средства, ингибиторы альдозредуктазы, ингибиторы протеинкиназы) не позволяют рассматривать их в качестве необходимой терапевтической группы, оказывающей значительное воздействие на течение диабетической нейропатии. В директивных документах, касающихся терапии сахарного диабета и его осложнений, в основном речь идет о симптоматическом лечении болевой формы диабетической нейропатии с применением антидепрессантов, противосудорожных средств и опиоидов.

В то же время в научной литературе предлагается использование препаратов тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты, витаминов группы В, витамина Е, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов альдостерона, блокаторов кальциевых каналов для стабилизации или улучшения диабетической нейропатии. Многие авторы высказывают мнение о том, что необходимой составляющей лечения диабетической нейропатии является метаболическая терапия, ведущее место в которой занимают препараты тиоктовой кислоты. В отечественной литературе имеются публикации об эффективности и безопасности применения этих лекарственных средств у детей и подростков для лечения диабетической нейропатии [29–31].

В нашем исследовании у 20 пациентов с установленным диагнозом диабетической нейропатии доклинической и клинической стадии (характеристика пациентов и методики описаны выше) применяли препараты тиоктовой кислоты *per os* по схеме 600 мг 1 раз в сутки в течение 2 мес, 2 курса с интервалом 6 мес [17]. При динамическом обследовании после окончания повторного курса лечения положительная динамика в виде уменьшения жалоб (боли в ногах, парестезии, онемение, жжение), клинических проявлений (нарушения чувствительности и снижение рефлексов) перифери-

ческой нейропатии была отмечена у 14 (70,0%) пациентов, что подтверждали и результаты стимуляционной ЭНМГ. При этом уровень HbA_{1c} при сравнении с исходными данными статистически значимо не изменился (9,5% [8,5;11,9] и 9,0% [8,1;10,4]), однако тенденция к его снижению, возможно, связанная с улучшением качества самоконтроля заболевания, была отмечена у половины пациентов.

Следует учитывать, что в стандартах специализированной медицинской помощи детям при сахарном диабете 1-го типа тиоктовая кислота входит в перечень лекарственных препаратов для лечения нарушений обмена веществ, являющихся патогенетической основой формирования диабетической нейропатии, что обосновывает выбор ее применения для лечения данного осложнения у детей и подростков [3].

Заключение

На сегодняшний день многие вопросы, касающиеся скрининга, диагностики и лечения диабетической нейропатии у детей и подростков, остаются окончательно не решенными. Среди них необходимо выделить наиболее важные:

- определение четких показаний (возраст, длительность заболевания и др.) для начала скрининга диабетической нейропатии;
- уточнение методов диагностики и критериев постановки диагноза диабетической нейропатии;
- унифицирование подходов к трактовке результатов инструментальных методов исследования для диагностики диабетической нейропатии (ЭНМГ, холтеровское мониторирование, суточная рН-метрия);
- более широкое использование у детей и подростков, особенно с имеющимися поздними осложнениями диабета, новейших препаратов инсулина (в частности, инсулина деглудек) с улучшенным профилем безопасности и переносимости с целью повышения удобства и приверженности назначенной терапии, а также уменьшения риска развития таких неблагоприятных исходов, как подтвержденные гипогликемии (особенно ночные) и кетоз/кетацидоз;
- принятие рекомендаций по применению тиоктовой кислоты для лечения диабетической нейропатии у детей и подростков с указанием дозы, длительности применения и критериев эффективности.

Работа выполнена по инициативе автора на кафедре госпитальной педиатрии с курсом неонатологии факультета дополнительного профессионального образования Смоленского государственного медицинского университета без привлечения стороннего финансирования.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. №908н (в ред. приказа Министерства здравоохранения РФ от 25.03.2014 № 132н) «Об утверждении порядка оказания меди-

цинской помощи по профилю "Детская эндокринология". <https://www.rosminzdrav.ru/documents/6604-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012-g-908n> (RF Ministry of health and social development Order from

- November 12, 2012, № 908n in revision of RF Ministry of health and social development Order from March 25, 2014 № 132n «About the statement of a medical care for the children's endocrinology profile». <https://www.rosminzdrav.ru/documents/6604-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012-g-908n>)
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. №750н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при инсулинзависимом сахарном диабете». <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8307-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-9-noyabrya-2012-g-750n-ob-utverzhenii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-detyam-pri-insulinzavisimom-saharnom-diabete> (RF Ministry of health and social development Order from November 9, 2012, № 750 n «About the statement of a primary medical and sanitary care standard for children with insulin dependent diabetes mellitus»). <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8307-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-9-noyabrya-2012-g-750n-ob-utverzhenii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-detyam-pri-insulinzavisimom-saharnom-diabete>)
 3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. №707н «Об утверждении стандарта специализированной помощи детям при инсулинзависимом сахарном диабете». <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8793-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-9-noyabrya-2012-g-707n-ob-utverzhenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-detyam-pri-insulinzavisimom-saharnom-diabete> (RF Ministry of health and social development Order from November 9, 2012, № 707n «About the statement of a specialized medical care standard for the insulin dependent diabetes mellitus».)
 4. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению сахарного диабета у детей и подростков. Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. М.: Практика, 2014; 7–40. (Federal clinical guidelines (protocols) for diagnosis and treatment of diabetes mellitus in children and adolescents). I.I. Dedov, V.A. Peterkova (eds). Moscow: Praktika, 2014; 7–40.)
 5. Дедов И.И., Петеркова В.А., Карпушкина А.В. и др. Качество медицинской помощи, оказываемой детям с сахарным диабетом 1-го типа. Проблемы эндокринологии 2015; 61:4: 29–42. (Dedov I.I., Peterkova V.A., Karpushkina A.V. et al. The quality of medical aid provided to the children with type 1 diabetes mellitus. Problem ehndokrinol 2015; 61:4: 29–42.)
 6. Андрианова Е.А., Александрова И.И., Максимова В.П. и др. Оценка степени компенсации углеводного обмена и распространенности диабетических осложнений у детей в возрасте до 14 лет в Российской Федерации. Сахарный диабет 2007; 1: 24–29. (Andrianova E.A., Aleksandrova I.I., Maksimova V.P. Assessment of compensation of carbohydrate metabolism and the prevalence of diabetic complications in children under the age of 14 years in the Russian Federation. Sakharnyj diab 2007; 1: 24–29.)
 7. Шайдуллина М.Р., Валеева Ф.В., Якупов Э.З. Факторы риска развития диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии у детей и подростков, страдающих сахарным диабетом 1 типа. Сахарный диабет 2013; 3:84–89. (Shaidullina M.R., Valeeva F.V., Yakupov E.Z. Risk factors for diabetic autonomic cardiovascular neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Sakharnyj diab 2013; 3:84–89.)
 8. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Pediatric Diabetes 2014; 15:20: 1–290.
 9. Albers J.W., Herman W.H., Pop-Busui R. et al. Effect of Prior Intensive Insulin Treatment During the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on Peripheral Neuropathy in Type 1 Diabetes During the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. Diabetes care 2010; 33:5: 1090–1096.
 10. Лантев Д.В. Связь гипогликемии и вариабельности гликемии с автономной дисфункцией у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа Сахарный диабет 2014; 4:87–92. (Laptev D.V. Relationship of hypoglycemia and glucose variability with autonomic dysfunction in children and adolescents with type 1 diabetes. Sakharnyj diab 2014; 4:87–92.)
 11. Verrotti A., Loiacono G., Mohn A. et al. New insights in diabetic autonomic neuropathy in children and adolescents. Eur J Endocrinol 2009; 161: 811–818.
 12. Клинические рекомендации. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, 7-й вып. Приложение к журналу Сахарный диабет 2015; 1:112. (Clinical guidelines. Algorithms of specialized medical care for diabetes mellitus patients. I.I. Dedov, M.V. Shestakova (Eds), 7th issue. Sakharnyj diab 2015; 1:112.)
 13. Standards of Medical Care in Diabetes 2015. Diabetes Care 2015; 38: 1: 1–93.
 14. Bertalan R., Gregory J.W. Detecting diabetes complications in children. Practical Diabetes 2011; 28: 8: 352–357.
 15. Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков. Педиатрия 2010; 89: 5: 6–14. (Dedov I.I., Peterkova V.A., Kuraeva T.L. Russian consensus for diabetes therapy in children and adolescents. Pediatriya 2010; 89: 5: 6–14.)
 16. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2012; 480. (Diabetes mellitus: acute and chronic complications. I.I. Dedov, M.V. Shestakova (eds). Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2012; 480.)
 17. Алимова И.Л., Лабузова Ю.В. Диабетическая полинейропатия у детей и подростков. Рос вестн перинатол и педиатр 2009; 6: 64–68. (Alimova I.L., Labuzova Yu.V. Diabetic neuropathy in children and adolescents. Ros Vestn Perinatol I Pediatr 2009; 6: 64–68.)
 18. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. Ann Neurol 1995; 38: 869–880.
 19. Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. Circulation 2007; 115: 387–397.
 20. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation 1996; 93: 5: 1043–1065.
 21. Галеев А.Р., Игишева Л.Н., Казин Э.М. Вариабельность сердечного ритма у здоровых детей. Вестник Харьковского национального университета 2002; 545: 35–39. (Galeev A.R., Igisheva L.N., Kazin E.M. Variability of heart rhythm in healthy children. Vestnik Khar'kovskogo natsional'nogo universiteta 2002; 545: 35–39.)
 22. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. Рос кардиол журн 2014; 2:106: 6–71. (National russian guidelines on application of the methods of holter monitoring in clinical practice. Ros kardiolog zhurn 2014; 2:106: 6–71.)
 23. Алимова И.Л. Формирование сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 1-го типа у детей и их коррекция. Автореф. дисс. д.м.н. Смоленск, 2004; 46. (Alimova I.L. Formation of cardiovascular complications of type 1 diabetes in children and their correction. Avtoref. dis. ...dokt.med.nauk. Smolensk, 2004; 46.)
 24. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. Сахарный диабет

- 2015; 18: 3: 5–23. (Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. National register of diabetes mellitus in Russian Federation: status on 2014. *Sakharnyj diabet* 2015; 18: 3: 5–23.)
25. Хеннесси Е.О. Серологические маркеры целиакии и нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. М, 2012; 26. (Hennessi E.O. Serological markers of celiac disease and disruption of the stomach motor and evacuation function in children and adolescents with type 1 diabetes: *Avtoref.dis. ...kand.med.nauk.* Moscow, 2012; 26.)
26. Костяков С.Е., Алимова И.Л. Особенности кислого гастроэзофагеального рефлюкса у подростков с кардиоваскулярной формой диабетической автономной нейропатии. *Сахарный диабет* 2014; 4: 32–37. (Kostjakov S.E., Alimova I.L. Peculiarities of acid gastroesophageal reflux in adolescents with cardiovascular variant of diabetic autonomic neuropathy. *Sakharnyj diabet* 2014; 4: 32–37.)
27. Biester T., Blaesig S., Remusa K. et al. Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2014; 15: 27–33.
28. Thalange N., Deeb L., Iotova V. et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2015; 16: 164–176.
29. Галкина Г.А., Афонин А.А., Комкова М.В. и др. Современные представления о диабетической периферической полинейропатии у детей и подростков: патогенетические аспекты и возможности терапии. *РМЖ* 2014; 13: 988–991. (Galkina G.A., Afonin A.A., Komkova M.V. Modern understanding of diabetic peripheral neuropathy in children and adolescents: pathogenetic aspects and treatment options. *RMG* 2014; 13: 988–991.)
30. Светлова Г.Н., Кураева Т.Л., Ходжаамирян Н.Л., Петеркова В.А. Результаты применения Тиоктацида БВ в лечении диабетической периферической сенсомоторной нейропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа. *Сахарный диабет* 2007; 1: 37–41. (Svetlova G.N., Kuraeva T.L., Hodzhamirjan N.L., Peterkova V.A. The results of applying Thioctacid BV in the treatment of diabetic peripheral sensorimotor neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Sakharnyj diabet* 2007; 1: 37–41.)
31. Сивовус Г.И. Лечение диабетической периферической полинейропатии у детей и подростков. *Лечащий врач* 2002; 5: 12–16. (Sivovus G.I. Treatment of diabetic peripheral neuropathy in children and adolescents. *Lechashij vrach* 2002; 5: 12–16.)

Поступила 14.03.16